UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 25

CONSIDÉRATIONS sur L'ÉTUDE DES DÉRIVÉS AZOTÉS DE L'YPÉRITE DANS LE TRAITEMENT DES ÉRYTHRODERMIES PRÉMYCOSIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1950

PAR

Gaston BOYER

MEMBRES DU JURY....

MM. GADRAT	*Président*
BOUNHOURE	*Assesseurs*
LAPORTE	
BAZEX	
POULHÈS	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU SUD-OUEST
6, rue Sainte-Ursule

1950

CONSIDERATIONS SUR L'ETUDE DES DERIVES AZOTES DE L'YPERITE DANS LE TRAITEMENT DES ERYTHRODERMIES PREMYCOSIQUES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0130

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 25

CONSIDÉRATIONS sur L'ÉTUDE DES DÉRIVÉS AZOTÉS DE L'YPÉRITE DANS LE TRAITEMENT DES ÉRYTHRODERMIES PRÉMYCOSIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1950

PAR

Gaston BOYER

MEMBRES DU JURY....

MM.	GADRAT	*Président*
	BOUNHOURE	*Assesseurs*
	LAPORTE	
	BAZEX	
	POULHÈS	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU SUD-OUEST
6, rue Sainte-Ursule

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER.
DOYENS HONORAIRES	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. RIBAUT.
LAFFORGUE. SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie externe	GRIMOUD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

Maîtres de Conférences Agrégés

Anatomie	POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie biologique	POLONOVSKI.
Physique Médicale	AUVERGNAT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine	DARNAUD, BAUDOT. LAPORTE (J.). GÉRAUD, DARDENNE,
Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIER.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Oto-Rhino-Laryngol	CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose	MOREL (L.))
Chirurgie Pulmonaire	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BAISSET.
Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER.
Psychiatrie	GAYRAL.
Physiologie	COLOMBIÈS.
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES ENFANTS

A MA FEMME

— *Avec toute ma tendresse et tout mon amour.*

A MES PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

— *En témoignage de mon affection profonde et de ma reconnaissance sincère.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE
A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J. GADRAT

Médecin des Hôpitaux
Professeur de Thérapeutique à la Faculté

— Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait de présider cette thèse dont nous lui devons le meilleur.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur BOUNHOURE

Médecin-chef des Hôpitaux
Professeur de Médecine Sociale à la Faculté
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur agrégé LAPORTE

Monsieur le Docteur BAZEX
Chargé de Cours à la Faculté

— Nous le remercions d'avoir bien voulu nous guider de ses conseils dans la rédaction de ce travail.

Monsieur le Professeur agrégé POULHÈS

A NOS MAITRES

— Nous leur sommes reconnaissants de l'enseignement qu'ils nous ont donné.

A Monsieur le Doyen FAUCHER

— Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous accueillit à notre retour de captivité.

INTRODUCTION

La thérapeutique des maladies du système hémopoïétique s'est enrichie, ces dernières années, de nouveaux agents chimiques dont la découverte est le résultat des travaux anglo-saxons sur l'action biologique des ypérites.

Cette chimiothérapie a été utilisée avec quelques succès dans le traitement des mycosis fongoïde.

Plusieurs résultats ont déjà été publiés, aussi ne ferions-nous pas montre d'originalité dans ce domaine si nous n'avions eu le privilège de pouvoir observer les effets de cette thérapeutique nouvelle dans un cas d'érythrodermie prémycosique hospitalisée dans le Service de Dermatologie de M. le Professeur NANTA à qui nous sommes reconnaissants de la bienveillance avec laquelle il suivit nos travaux.

L'intérêt de ce sujet fut signalé à notre attention par M. le Professeur GADRAT et M. le Docteur BAZEX, qui nous en proposèrent l'étude dans cette thèse. Nous les remercions des conseils précieux qu'ils nous prodiguèrent.

Notre travail comprendra une première partie dans laquelle nous avons jugé nécessaire

de rappeler les principaux caractères anatomo-cliniques de l'érythrodermie prémycosique pour justifier un diagnostic dont nous montrerons les difficultés.

Dans un deuxième chapitre nous exposerons les actions biologiques de l'ypérite afin de mieux comprendre l'utilisation en thérapeutique de ces dérivées.

Enfin, après une étude critique de quelques observations, nous essaierons de dégager la conduite à tenir dans le traitement moderne du mycosis fongoïde et en conclusion nous poserons quelques hypothèses sur une association possible de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

ERYTHRODERMIE PREMYCOSIQUE

ÉTUDE ANATOMOCOSIQUE

Bazin, en 1862, distinguait dans la forme dite « Classique » du mycosis fongoïde d'Alibert, trois phases évolutives : période prémycosique, période lichénoïde, période tumorale. Il serait faux de croire que cette distinction se fait d'après des caractères nettement marqués dans chaque étape et il convient de signaler combien est malaisée l'interprétation des manisfestations entrainées, surtout à cette période prémycosique « durant laquelle la clinique et l'histoligie ne peuvent se prononcer sur la nature de la maladie » (Nanta).

J. J. Zoon d'Utrecht écrit : « Le diagnostic est extrêmement difficile au stade où il n'existe ni infiltration considérable, ni tumeur ; cette période prémycosique est en effet très atypique. Ce sont d'ordinaire un prurit intense, une peau quelque peu moite, la présence de taches souvent bien nettement circonscrites qui rappellent quelquefois le parapsioriasis et enfin l'aspect plus ou moins brunâtre des efflorescences qui seront parfois ou bien lichénifiées ou bien desquamantes

qui nous guideront et nous mettront sur la voie du diagnostic ».

Le polymorphisme des lésions est tel que Pautrier l'a qualifié de « déconcertant ».

Le début de l'affection se manifeste généralement par un érythème d'abord passager, disséminé, toujours prurigineux et qui en quelques semaines ou quelques jours « s'étend et s'affirme ». La coloration est plus foncée au niveau des plis, presque violacée, la surface des téguments présente une légère desquamation furfuracée.

L'emption revêt parfois l'aspect de macules de dimensions variables, de coloration tantôt rosée, tantôt brunâtre : ces taches ont un contour assez net, parfois annulaire, prafois plus tourmenté.

On observera quelques squames à leur surface, et dans la profondeur on sentira au palper l'infiltration de ces lésions.

Dans d'autres cas, on aura de véritables papules inticariennes. D'autres fois encore, le malade présente des placards psoriasiformes dont Chagrin décrivit quelques localisations palmoplantaires.

Souvent on verra aussi à la surface des plaques prurigineuses, un groupe de petites vésicules qui feront penser à l'eczéma.

Parfois, l'érythème prémycosique présentera dans son évolution quelques poriosées bulleuses

reproduisant l'aspect de la dermatite polymorphe de Dühring-Brocq.

Besnier, Hallopeau et Vidal ont décrit des lésions furonculoïdes avec des foyers de folliculite aigüe.

Enfin on pourra voir chez le même sujet plusieurs de ces différents types de lésions.

Comme signes généraux, notons que l'affection se rencontre chez les sujets à l'âge adulte et dans 73 % des cas ayant dépassé la cinquantaine.

Mais le symptôme majeur, celui qui le plus souvent amène le malade à consulter, c'est le prurit « frénétique, féroce, insupportable », avec ses conséquences néfastes, l'insomnie, l'anorexie, la prostration.

L'adénopathie n'a rien de pathognomonique dans son aspect. Le plus souvent généralisée, parfois précoce de grosseur variable, elle pourrait être, dans certains cas, considérée comme résultant de l'infection secondaire des lésions de grattage ; cependant l'examen microscopique montrera une hyperplasie inflammatoire du même type que les manifestations cutanées (Nanta).

La fièvre est un signe assez inconstant. On a même noté de l'hypothermie.

Les examens de laboratoire ne nous apportent aucune certitude.

Les modifications hématologiques sont le plus souvent peu marquées et Dardier affirmait :

« Il n'y a pas de formule sanguine caractéristique ».

Certains auteurs toutefois font état d'une éosénophilie marquée parfois supérieure à 10 % (Cas de TOURAINE et SOULIGNAC). Si elle se rencontre malgré tout assez fréquemment, elle n'a en soi rien de spécifique car bien des affections prurigineuses s'accompagnent d'éosénophilie sanguine.

Pour être complet, citons la séro-réaction de GAUCHER, BRIN et JOLTRAIN qui utilisèrent dans cette réaction de fixation du complément un extrait de tumeur comme antigène. Elle n'a cependant jamais convaincu la plupart des auteurs.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

On conçoit d'ores et déjà la difficulté du diagnostic différentiel. BROCQ a souligné l'identité des lésions de l'érythrodermie prémycosique et du parapsoriasis en plaques.

Selon ARNDT, WISE, ROSEN qui se sont intéressés particulièrement à cette question, l'érithème prémycosique aurait un contour plus net, un dessin plus géométrique. « Son centre est souvent aplati tandis que la périphérie est imperceptiblement soulevée ». Mais pour NANTA ce dernier aspect n'a rien de caractéristique.

KISSMAYER basait le diagnostic différen-

tiel sur des nuances dans la coloration des lésions assez difficiles à saisir.

Enfin d'autres auteurs opposent la stabilité de l'aspect des plaques de psoriasis et le caractère anarchique de l'évolution des érythèmes prémycosiques qui « tantôt s'affaissent en laissant un reliquat pigmentaire, tantôt apparaissent de nouveau ».

Il ne faudra pas non plus confondre l'éruption prémycosique et le mycosis à forme érythrodermique réaisant « l'homme rouge d'Hallopeau, nettement caractérisé cependant par l'homogénéité de sa coloration et par l'épaississement uniforme de la peau.

Toutes ces différences sont souvent théoriques et le diagnostic reste souvent hésitant.

A la réunion du 9 décembre 1948 de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie, Touraine, Gale et Etienne présentent l'observation d'une femme de 53 ans chez laquelle de nombreux éléments papuleux et tumoraux avaient fait penser à un mycosis fongoïde, mais l'examen microscopique des infiltrats révèle qu'ils sont composés exclusivement par des histrocytes. Il s'agissait d'une réticulo-histiocytose à type de mycosis fongoïde. A la même séance, Roux et Chantala rapportent un cas d'hérythème prémycosique à type d'érythème annulaire centrifuge.

A la réunion du 5 février 1949, J. Gate, J. Pel-

LERAT, H. TERRIER et J.-P. REBATTU présentent un cas de mycosis fongoïde pris pendant plusieurs mois pour un psoriasis.

Signalons encore la possibilité d'erreur avec les lésions du lupus érythémateux, confusion qui fut commise dans une observation présentée par OSBORNE et ses collaborateurs et que seul l'examen microscopique permit de dissiper.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

D'autres erreurs sont possibles en présence des lésions « qui n'emportent pas de par leur morphologie le diagnostic ». Aussi devra-t-on avoir recours à l'examen histologique pour confirmer un diagnostic de manifestations prémycosiques en faveur duquel nous aurons comme éléments de présomption une érythrodermie respectant des îlots de peau saine et un prurit intense.

Cet examen de la biopsie montrera : au niveau de l'épiderme une parakératose avec hyperacanthose constante. Au niveau du derme un infiltrat dense, extrêmement polymorphe, un œdème inter et intra cellulaire important.

On « peut » voir au niveau du corps muqueux des « nids lymphocytaires ».

Quant à la « cellule mycosique » proprement dite, énorme arrondie ou ovalaire, à gros noyau clair, reniforme, avec un fin réseau chromatinien, elle fait le plus souvent défaut à ce stade.

ÉVOLUTION

La phase d'érythrodermie prémycosique semble évoluer lentement. Elle dure assez longtemps, présentant quelques exacerbations du prurit, avec fièvre puis tout rentre dans l'ordre.

Certains auteurs ont voulu faire jouer à l'infection tuberculeuse, un rôle dans le déterminisme évolutif de l'érythrodermie prémycosique. Il semble qu'il s'agisse plutôt de coïncidence et il est même assez rare de voir la cachexie mycosique se terminer par une tuberculose, ce qui, pour Nanta, représente un caractère différentiel biologique important.

Le mécanisme de l'évolution reste assez obscure comme l'est encore l'étiologie du mycosis fongoïde. En général, on voit au bout de quelques années apparaître quelques tumeurs au niveau des plaques d'infiltration, petits modules caractéristiques dont la grosseur varie de celle d'une petite cerise à celle d'une mandarine souvent ombiliqués, ce qui les a fait comparer, avec leur couleur rouge sombre et leur consistance plus ou moins molle, à une tomate. Leur centre est parfois ulcéré, mais sans que l'ulcération dépasse jamais les limites du derme. Parfois l'érosion est superficielle.

Mais nous retiendrons surtout du stade d'érythrodermie prémycosique que les manifestations

« non seulement durent assez longtemps, mais encore sont assez sensibles à la thérapeutique ». (Pautrier, Woringer, Choraza c).

THÉRAPEUTIQUE

Dans une affection d'origine encore indéterminée, la thérapeutique ne pouvait être que symptomatique. Dans le cas du mycosis fongoïde elle s'adressait avant tout à la manifestation la plus pénible : le prurit.

Les traitements utilisés furent multiples. Nous citerons seulement ceux dont les résultats parurent les plus heureux.

Hodara et Gasser ont utilisé le Bromure de Sodium intra veineux.

Comme traitement local on a proposé des pansements au liniment cléo calcaire, des poudres inertes, des crèmes grasses.

Pour améliorer l'état général on s'est servi de préparations iodées ou mercurielles, d'extraits hépatiques buvables ou injectables.

L'arsenic est à retenir tout particulièrement et bien des auteurs l'ont utilisé avec succès pour lutter contre la dénutrition. On l'administrera soit per os sous forme de liqueur de Fowler par exemple, soit en injection sous cutanée de cacodylate.

D'aucuns l'ont même employé à titre préventif au cours des périodes de rémission.

Citons encore quelques améliorations obtenues par les auteurs américains KLANDER et O'LEARY avec la « fever therapy ».

Mais c'est la Radiothérapie qui jusqu'à présent a donné les meilleurs résultats et que la majorité des auteurs considérait comme le traitement de choix : rayons mous, à petites doses, à intervalles plus ou moins longs. Les premières séances donnent des résultats souvent spectaculaires, mais on voit bientôt avec angoisse diminuer la sensibilité des lésions.

MODERNA, dans un article de la « Riforma Médica » avait signalé l'heureux effet sur le prurit de l'association au traitement radiothérapique d'injections intra-veineuses de glucose à 33% à raison d'une injection par jour.

Thérapeutique essentiellement palliative, la radiothérapie permet toutefois une survie assez longue avec des périodes de rémission malheureusement de plus en plus courtes.

On a utilisé dernièrement l'uréthane. Une de nos malades n'obtint aucun résultat par ce traitement.

JADOSSOHN (Genève) rapporte le cas d'une amélioration des lésions par cette thérapeutique mais qui fut de courte durée.

Signalons encore l'effet sédatif sur le prurit de certains antihistaminiques de synthèse et des hypnotiques.

Malgré tout la radiothérapie semblait cons-

tituer le seul moyen vraiment efficace dans la lutte contre la gêne intolérable du prurit et peut-être contre l'évolution du mycosis dont elle améliore les manifestations cutanées. Mais depuis 1946 les travaux anglo-saxons nous ont révélé une chimiothérapie nouvelle dont les résultats dans les hémopathies malignes se révèlent dignes du plus grand intérêt.

A cette date, en effet, la censure autorisait la publication dans la revue « Science » du rapport de Gilman et Philipps de l'Université de Yale, sur l'action biologique et thérapeutique des dérivés azotés et soufrés de l'ypérite.

Depuis, la thérapeutique par la « moutarde à l'azote » s'est enrichie des résultats d'un grand nombre d'observations cliniques.

Timidement utilisée au début, ses indications ont été précisées par plusieurs travaux.

Henstell et Taylor en 1947 publiaient un cas de guérison clinique d'un mycosis fongoïde généralisé, radio-résistant.

Osborne et ses collaborateurs présentaient deux cas de mycosis traités par les injections intraveineuses de « Nitrogen Mustard ».

Philipott, Wodburne en publiaient une observation.

Kierland, Watkins pouvaient déjà en présenter 6 cas.

En France, Justin Bezançon étudiait plus particulièrement avec ses collaborateurs ces nou-

veaux agents thérapeutiques. Touraine les signalait à l'attention des dermatologistes lors de la réunion du 15 janvier 1948 de la Société Française de Dermatologie.

Foldvari et Nekam nous font parvenir de Budapest leurs observations sur deux cas de mycosis fongoïde traités par la « moutarde à l'azote ».

Un cas nous est rapporté de Belgique par Desaine, Van Hechaeker.

Avec les 6 cas présentés par Touraine et ses collaborateurs, le nombre de mycosis fongoïde soumis à cette thérapeutique nouvelle étaient récemment de 33.

Ce chiffre affirme avec assez d'éclat l'intérêt qu'il convient d'accorder à ces dérivés de l'ypérite dont nous allons à présent entreprendre l'étude.

L'YPERITE NITRE

L'ypérite est un sulfure de dichloréthyle qui fut utilisé comme gaz de combat pendant la guerre de 1914-1918 et dont l'action vésicante lui valut le surnom de gaz moutarde.

A côté de ce dérivé soufré, les chimistes découvrirent un dérivé azoté, vésicant puissant également et de plus inodore, propriété tactique permettant l'effet de surprise sur l'ennemi.

Toutefois, on ne pouvait utiliser cette arme qu'à la condition d'avoir à lui opposer des moyens prophylactiques et thérapeutiques.

Il était nécessaire pour cela de connaître d'abord le mécanisme d'action physiologique de l'ypérite et les premiers travaux portèrent sur ses effets toxiques.

ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE

KRUMBHAAR en 1919 avait déjà fait connaître l'action de l'ypérite sur le système hémopoïétique. MAIER et DENS avaient signalé la chute des hématies au cours de l'intoxication expérimentale par l'ypérite.

Vers 1925, I. BERENBLUM publiait une étude

dans laquelle il montrait comment la production expérimentale de sarcomes chez la souris par des applications de goudron, pouvait être entravée par l'addition au goudron de 0,1% de gaz moutarde. On pouvait donc conclure à l'action inhibitive du gaz moutarde vis-à-vis des tissus à croissance rapide.

Les recherches se poursuivaient, mais la deuxième guerre mondiale survint et il fallut attendre la fin pour que le « Chemical Defense Research Department » autorisât la publication des derniers résultats obtenus.

Les travaux tendaient à conclure que, puisque l'action toxique de l'ypérite se produisait à retardement, elle devait être due à un composé formé secondairement.

A la suite des travaux anglo-américains, Justin Bezançon et ses collaborateurs peuvent écrire:

« L'activité physiologique des moutardes à l'azote est due à une action omnium cyclique produit par une cyclisation intra-moléculaire dans un solvant polaire avec libération de Cl-. Il possède une grande activité, se combine immédiatement avec des cations et des molécules organiques diverses ».

Mais il y a encore production de sous-produits mal connus.

ACTION BIOLOGIQUE

Le mécanisme biologique reste encore fort obscur et les opinions les plus diverses furent émises.

On avait pensé d'abord que l'hydrolyse du gaz moutarde dans les tissus donnait naissance à de l'acide chlorhydrique, qui devenait un agent toxique pour la cellule.

Pour FLURY et WIELAND la combinaison gaz moutarde et oxydases tissulaires donnerait naissance à des dérivés toxiques.

Dans un article paru dans la revue anglaise « Nature », R. A. PETERS rapporte le résultat de ses recherches.

Il montre la différence entre les actions respectives des ypérites et des arsènes sur les groupes SH de divers protides. Tandis que les arsènes ont une affinité particulière pour les radicaux sulfhydriles, les ypérites ne les bloquent que partiellement.

Il rappelle les travaux du Dr R.H.S. THOMPSON qui, en 1942, prouvait que les moutardes à l'azote étaient des inhibitrices de la cholinesterase à la fois in vitro et in vivo.

Certains effets de ces « Nitrogen Mustard » sont comparables aux effets muscarine, aussi déclare PETERS, cette entrave à la libération d'acétyl choline pouvait-elle expliquer quelques symptômes biologiques de l'intoxication.

Pour C. F. Coir, S. I. Colowick, L. Berger, les moutardes azotées et au soufre auraient une action spécifique sur certains erymes nécessaires au métabolisme glucidique.

Or, en 1939 déjà, Berenblum et Wormall avaient montré la possibilité de combinaisons des dérivés ypérités avec les substances protéiques. On conçoit facilement que les diastases qui sont de nature protéique puissent être attaqués par ces mêmes dérivés ypérités.

De même nous admettrons la possibilité d'une combinaison avec les nucléoprotéines et partant, l'action des dérivés ypérités sur les noyaux cellulaires. Berenblum, Schœntal dans « Nature » écrivent :

« L'hypothèse que les nucléoprotéines sont rapidement précipités par le gaz moutarde est démontrée par le fait qu'après un traitement de la peau par gaz moutarde in vivo, on ne peut plus en extraire de protéine soluble ».

LESIONS HISTOLOGIQUES

Les lésions observées vont être la conséquence de ces diverses actions.

Au niveau des cellules, on aura une dispersion de la chromatine et si la dose toxique est plus faible, on verra un arrêt des mytoses.

Ceci fut constaté sur l'épithélium vaginal d'une souris ovaricétomisée.

Sur les leucocytes, on verra une inhibition immédiate des mouvements amiboïdes.

Sur les tissus, nous avons signalé les expériences de Berenblum sur les tumeurs sarcomateuses.

Mais il n'est pas que les tissus pathologiques qui soient sensibles au gaz moutarde et à ses dérivés.

Les tissus normaux à grande activité prolifératrice seront électivement exposés à leurs effets.

Dixon et Warnall, en 1943, montrent que certains tissus, sans avoir un pouvoir particulier d'absorption, tels que la moelle osseuse et le tractus intestinal, subissent au cours de l'intoxication des dommages spécifiques.

Nous y ajouterons le testicule qui va subir une sclérose atrophique.

Ces différentes atteintes nous permettent d'expliquer les réactions observées au cours du traitement par les dérivés ypérités.

Enfin, pour conclure ce chapitre, nous reprendrons cette phrase de Justin Bezançon et ses collaborateurs :

« Sur un plan pratique, l'attaque élective par les moutardes à l'azote et au soufre des tissus en état de prolifération pathologique justifie l'utilisation thérapeutique ».

ETUDE CLINIQUE DE L'YPERITE NITRE

C'est en 1942, au New Haven Hospital, dans un cas de lympho-sarcome que fut utilisée pour la première fois la thérapeutique par les dérivés azotés de l'hypérite.

Depuis, les observations se sont multipliées de maladies du système hémopoïétique traitées par cette chimiothérapie nouvelle.

Le dérivé le plus communément utilisé, et qui a été employé dans le Service est le méthyl bis β chloréthylamine.

DOSAGE

La question de la dose à fixer est particulièrement délicate. Cependant la majorité des auteurs ont adopté le taux de 0,1 à 0.2 milligramme par kilogramme de poids et par jour.

Cette dose pourrait, d'après certains auteurs, être diminuée ou augmentée suivant la susceptibilité du sujet.

Mais il n'existe pas de test qui permette d'affirmer le degré de cette sensibilité.

Aleksandiowitz de Cracovie se proposait d'éta-

blir la susceptibilité du malade au « gaz moutarde en étudiant les réactions cutanées provoquées par le dépôt d'une goutte d'hypérite nitré à des taux de solution de plus en plus faible : 1 %, 1 0/00, 1 0/000. Mais ce test dermatologique ne peut être retenu car la réponse cutanée ne peut traduire l'efficacité du traitement.

TECHNIQUE DE LA THÉRAPEUTIQUE

L'hypérite nitrée se présente sous forme d'une poudre blanche ; la quantité nécessaire est diluée dans 10 cc environ de sérum physiologique ou plus exactement il faut 1 cc de sérum physiologique par milligramme de poudre à diluer. Cette dilution doit être utilisée dans les cinq minutes qui suivent sa préparation.

On évitera d'utiliser la solution qui reste dans le fond de l'ampoule dont la concentration pourrait être trop forte.

L'administration du produit se fait par injection dans une veine du pli du coude. Mais pour éviter le contact de l'hypérite avec les différents tissus traversés par l'aiguille, on injecte de préférence dans le caoutchouc d'un tube à perfusion veineuse ; ce procédé permet en même temps de réaliser la chasse rapide du produit dans le torrent circulatoire.

Il est recommandé aux manipulateurs d'éviter tout contact avec le produit.

ACCIDENTS

Cette technique met en général à l'abri des accidents locaux : érythème, douleur, œdème inflammatoire. Toutefois, nous avons noté chez une malade du service dont les injections avaient été faites dans ces conditions, une douleur le long du trajet veineux et qui persista près de 15 jours.

On observe avec une plus grande fréquence des accidents généraux au cours de ce traitement et surtout des troubles digestifs.

Parfois simples nausées, mais le plus souvent suivies de vomissements.

La diarrhée a été observée par certains.

L'anoréxie est presque la règle pendant toute la période du traitement, mais elle est compensée par la suite par une reprise nette de l'appétit, on observera même la boulimie.

Quelques fois après la première injection on peut avoir un grand shok avec frisson, fièvre, tachycardie, mais rarement ou bien chez des sujets pusillanimes.

On a signalé (Lloyd et Caaver) deux cas où les malades succombèrent dès la première injection. Précisons cependant qu'ils présentaient une diathèse hémorragique certaine sur laquelle les efforts des vomissemnets ne pouvaient avoir que les plus néfastes conséquences.

En général il faut reconnaître, et c'est l'avis

de tous les auteurs, que « les accidents généraux restent modestes et ne constituent jamais un obstacle à la conduite du traitement » et Justin Bezancon ajoute : « Ces diverses manifestations cliniques peuvent être d'ailleurs amenuisées : d'une part en laissant le malade à jeûn, d'autre part en faisant précéder l'injection d'une petite dose d'opiacés ou de barbitriniques.

Conséquences hématologiques

Les manifestations biologiques les plus remarquables observées au cours du traitement par le « méthyl bis » sont certainement les modifications de la numération globulaire et de la formule sanguine.

Les variations du taux des hématies sont un phénomène inconstant et capricieux puisqu'on verra le chiffre des globules rouges tantôt augmenter, tantôt diminuer tandis que dans d'autres cas encore il restera inchangé.

Par tontre la chute leucocytaire fut observée par la presque totalité des auteurs dès la première semaine qui suit le traitement.

Baisse plus ou moins rapide et qui se prolonge plus ou moins longtemps.

Baisse dangereuse puisque nous ne disposons d'aucun agent thérapeutique pour l'enrayer.

Heureusement, dans la majorité des cas, le

chiffre des leucocytes va se relever à partir de la deuxième semaine environ.

Mais on a vu des malades succomber dans un véritable syndrôme agranulocytaire.

La leucopéïne observée semble en rapport, non pas avec dose employée, mais plutôt avec l'état des globules blancs et nous verrons ainsi une atteinte élective de la lignée pathologique, atteinte qui du reste va tendre à normaliser la formule leucocytaire.

L'étude de la moelle osseuse nous donnera assez peu de renseignements, mais cet examen ne sera pas négligé.

Tout au cours du traitement, il faudra s'astreindre, comme le conseillent J.-F. Wilkinson et F. Fletcher *in* « *the Lancet* », *oktober* 11, 1947, à faire un contrôle très sérieux de chaque malade par de fréquents examens de la moelle sternale et du sang pour dépister les effets nucléotoxiques et cytotoxiques du « Nitrogen Mustard ».

INDICATIONS CLINIQUES

Depuis que les travaux américains furent dévoilés et que les premières observations révélèrent les possibilités thérapeutiques des dérivés ypérites, cette chimiothermie fut utilisée dans de nombreuses affections du système hémopoïétique avec l'espoir d'améliorer le pronostic le plus souvent fatal.

Les lymphosarcomes, les leucémies virent quelques améliorations parfois spectaculaires, mais trop brèves et trop inconstantes.

La maladie de Hodgkin, dont un certain nombre de cas furent traités à l'hôpital Bichat par Justin Bezancon et ses collaborateurs, semble être l'indication la plus favorable des dérivés ypérites, surtout dans les cas évoluant lentement avec un état général relativement bien conservé.

Cette thérapeutique nouvelle fut étendue à cette réticulo endotheliose anarchique et inflammatoire que représente le mycosis fongoïde.

Nous en étudierons les résultats dans les quelques observations qui vont suivre.

OBSERVATIONS

Si le mycosis fongoïde est une affection particulièrement grave, il est heureusement assez rare et le nombre de ses observations est très limité. Un seul cas mériterait d'être publié.

Cependant, à côté du cas d'érythrodermie présentons un mycosis fongoïde à la période d'état également traité dans le Service. De plus, nous résumerons quelques observations de mycosis publiées par les auteurs américains, belges et français.

De la sorte nous pensons être plus à même et de juger des effets thérapeutiques de l'ypérite nitré et de comparer les résultats obtenus aux deux stades les plus marquants de la maladie.

OBSERVATION I

(Clinique Dermatologique
de la Faculté de Toulouse.)

Al..... N 35 ans femme de ménage

A.H. : Mère en bonne santé. Père opéré d'ulcus gastrique.

A.C. : 6 frères, 3 sœurs en bonne santé.

A.P. : Rien à signaler en dehors de sa dermatose.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Débute à l'âge de 7 ans par un érythème suintant, prurigineux, desquamant, d'abord localisé derrière les oreilles puis s'étendant progressivement au cuir chevelu.

Évolution lente avec exacerbation des signes puis rémission. Mais jamais on n'observe de guérison complète.

A 25 ans : apparition au niveau des plis (aisselles, creux proplité, sous mammaires) de lésions identiques aux premières : érythème suintant, prurigineux, avec desquamation en larges plaques.

En quelques mois extension des lésions à tout le corps réalisant une érythrodermie généralisée qui persiste inchangée durant des années.

1945 : hospitalisée à l'Hôtel Dieu pour érythrodermie. Les lésions sont traitées par des antiseptiques : bleu de méthylène, violet de gentiane.

Traitement général : stovarsol par voie buccale.

On observe une amélioration des lésions qui persistent quelque peu au niveau des plis.

Cette amélioration se maintient deux ans environ.

Brusquement, en juillet 1947, reprise des lésions antérieures qui diffusent en quelques jours à partir des plis.

La malade entre dans le Service le 28 avril 1948 avec le diagnostic d'érythrodermie.

L'examen montre : une peau rouge, suintante, desquamant en lamelles abondantes, infiltrée surtout au niveau des plis.

État génral : satisfaisant, pas de fièvre.

Hématologie sensiblement normale (4.000.000 de globules rouges — 8.000 globules blancs — légère prédominance des lymphosytes : 49 %).

La rate est percutable.

Quelques adénopathies.

Différents traitements sont essayés :

Stovarsol per os.

Hyposulfite B.A.L. — Radiothérapie.

Tous restent sans effet.

On instaure alors le traitement par injections intra veineuses de « méthyl bis » dérivé azoté de

l'ypérite. Quatre injections sont pratiquées respectivement les 3, 5, 8, 11 novembre.

Le résultat est sensationnel. Tous les signes s'améliorent. Desquamation, suintement, rougeurs, prurit, infiltration diminuent.

L'amélioration se maintient quelque temps mais avec quelques poussées prurigineuses.

Fin décembre, apparition au niveau des membres d'éléments lenticulaires disséminés, légèrement infiltrés.

Fin janvier, réapparition des lésions érythémato squameuses, suintantes avec prurit, surtout au niveau de la face interne des cuisses.

Une nouvelle série de 4 injections de « moutarde à l'azote » améliore l'état des lésions à tel point que la malade quitte le Service le 4 février.

Nous avons revu cette malade en juin : elle venait demander spontanément qu'on lui fasse une nouvelle série d'injections. Devant l'état très satisfaisant de la malade, M. le Professeur Gadrat estime inutile toute thérapeutique mais conseille au sujet de revenir à la consultation s'il se produit une nouvelle poussée.

Nous n'avons pas revu la malade. Mais nous avons appris de source sûre que son état était toujours stationnaire.

OBSERVATION II

(Clinique Dermatologique
de la Faculté de Toulouse)

N.....J 56 ans

Ancienne directrice de Sanatorium sur la Côte d'Azur.

Jusqu'en 1944, la malade ne signale dans ses antécédants rien de particulier si ce n'est, en 1940, un anthrax de la nuque qui suppure pendant 2 mois et la laisse assez fatiguée.

En août 1944, les émotions, le débarquement, la ménopause, le surcroît de travail sont autant de facteurs qui fatiguent la malade. A cette époque, elle constate également au niveau de la face antérieure du bras l'apparition de trois taches rouges arrondies de la taille d'une pièce de 0,50 fr, non prurigineuses.

Fine desquamation généralisée.

Fin 1944 : furoncles au niveau des aisselles droite et gauche.

Février 1945 : rougeur diffuse persistante et très prurigineuse au niveau du bras, de la face antérieure du thorax, des régions inguinales.

Août 1945 : de nouveau furoncle des aisselles.

1946 : obésité rapide, pieds enflés. Début d'asystolie traitée par la digitale.

La rougeur et le prurit persistent avec extension des lésions et lichénification. On note une infiltration des tissus.

Divers traitements sont appliqués sans effets.

La malade entre dans le Service le 16 avril 1948.

A cette date on observe des placards d'induration régulière localisée aux aines, à la partie antérieure de l'épaule gauche.

Ces placards suintent un peu quelquefois.

Puis on a une éruption généralisée de type parapsoriasis lichénoïde et au niveau des seins poïkilodermique.

La fièvre varie entre 38° et 39°.

La rate est percutable.

La radiothérapie est sans effet.

La pénicilline inefficace sur la température.

On pratique des injections d'ypérite nitré les 18, 22, 23, 24 octobre.

La fièvre tombe, le prurit persiste, mais les nodules semblent avoir fondu. L'érythème et la desquamation régressent nettement.

Quelques accidents immédiats, 1 heure après les injections : douleurs dans le bras, vomissements.

Amélioration de 10 jours environ.

Puis réapparition du prurit, de la desquamation.

Apparition de placards mycosiques disséminés surtout sur l'abdomen et la racine des cuisses.

Quelques ulcérations arrondies, peu profondes, mais très douloureuses.

A la mi décembre : traitement par l'uréthane : 1 gramme par jour. Aucun résultat apparent.

Fin janvier : poussée évolutive avec fièvre, exacerbation du prurit, érythème intense, suintant, apparition de nouvelles ulcérations. A la fin de cette poussée, desquamation intense.

Act on bienfaisante du Phenergan sur le prurit.

Les 21, 24, 26, 28 février : nouvelle série de dérivés azotés de l'ypérite. Vomissements importants après les injections.

Mais amélioration considérable des lésions cutanées.

Peau désinfiltrée, souple, d'apparence saine en maints endroits, surtout au niveau des bras et de la face.

Desquamation très diminuée.

Disparition du prurit.

Asthénie légère pendant quelques jours puis sensation générale de bien être, euphorie.

La malade quitte le Service pour une maison de repos.

Nous avons revu ces jours-ci cette malade dans une clinique. Elle venait d'avoir une crise évolutive semblable aux précédentes. Elle présente des signes marqués d'asystolie.

Ses lésions cutanées sont étendues à tout le corps.

Erythrodermie, placards infiltrés, nodules de toutes les grosseurs, ulcérations plus ou moins douloureuses, prurit précoce, suintement sanguinolent s'observent chez cette malade. La fièvre se maintient aux environs de 38° 5.

Malgré cela la malade a bon appétit, bon sommeil. Le moral est excellent peut-être grâce à un psychisme particulier. En tout cas, elle refuse énergiquement toute thérapeutique et soigne elle-même ses plaies par l'application de pommades anesthésiques.

Nous reproduisons ici les chiffres de la numération globulaire au cours et à la suite de la première série de gaz moutarde du 18 au 24 octobre.

	G. R.	G. B.	Poly.	Eos.	L	M
18 octobre	4.500.000	17.800	66	5	22	7
21 octobre	3.600.000	6.800	63	2	22	»
24 octobre	4.200.000	4.600	71	4	19	6
17 novembre	5.500.000	5.200	61	2	31	6

On voit que trois semaines environ après la dernière injection la formule est à peu près normale.

OBSERVATION III

Publiée par O.S. Philpott, A.R. Woodburne, G.-A. Waldriff *in Journ. of Amer. Med. Assoc.* (135-631-1947).

Homme de 79 ans entré au Colorado General Hospital avec le diagnostic de mycosis fongoïde et traité par les dérivés ypérites (méthyl-bis) à la dose habituelle de 0,1 mgr par kilog de poids et par jour pendant 4 jours consécutifs.

Le produit est dilué dans 25 cc de sérum physiologique.

A la deuxième injection, nausées avec anorexie concomitante.

Troisième jour du traitement : fièvre avec frissons, toux, expectoration; râles humides au sommet gauche. Pénicillothérapie. La température redescend à la normale trois jours après.

Côté lésions cutanées on note quelques jours après le traitement une disparition à peu près générale de l'infiltration. La peau est souple avec hyperpigmentation. Le prurit est atténué.

Cependant le malade refuse la poursuite du traitement, quitte l'hôpital et meurt quelques semaines après.

OBSERVATION IV

Deux cas rapportés par E.-D. Osborne et ses collaborateurs *(Journ. of Amer. Med. Assoc.)* 135-1123-1947.

1er cas : Femme de 54 ans avec signes cliniques et microscopiques du mycosis. Le traitement par l'ypérite nitré est institué.

Immédiatement après la fin de ce traitement, l'aspect de la peau est amélioré : l'érythème et la desquamation ont diminué, les nodules se sont affaissés, le prurit a presque entièrement disparu. L'état général est très amélioré avec sensation de bien être.

Un mois après la régression des modules est encore observée.

L'hérythrodermie est améliorée de 90 %, mais il persiste une certaine atrophie.

La biopsie réalisée à l'emplacement antérieur d'un module disparu ne montre aucun caractère microscopique certain de mycosis.

Trois mois environ après la fin du traitement, la surface de la peau ne présente plus qu'une atrophie légère avec télangiectasie.

2eme cas : Homme de 62 ans. Diagnostic Clinique de mycosis fongoïde confirmé par la biopsie.

Devenu radio résistant il est traité avec succès par les injections intra-veineuses de « Nitrogen Mustard ». Une semaine après la fin du traitement les tumeurs s'affaissent. L'amélioration maxima est observée vers le onzième jour. Beaucoup de plaques ont disparu complètement en laissant seulement une hyperpigmentation. Le prurit a également disparu.

OBSERVATION V

R.-R. Kierland, Ch. Watkins, C.-C. Shullenberger *in Journ. of Investigative Dermatology, octob. 1947.*

Ces auteurs présentent 6 malades traités par des injections intra-veineuses de « Nitrogen Mustard » et dont 4 étaient devenus radio-résistants. L'un des malades meurt pour une raison inconnue dans les premiers jours du traitement. Mais chez les autres, on observe une amélioration de l'état général et des lésions cutanées. A la date où paraît cette observation, l'un des malades présente une guérison apparente de plus de 4 mois.

OBSERVATION VI

Desaine, G. Van Steenacker, A. Hervé in Arc. belges de Dermatologie et Syphiligraphie.

« Un cas de mycosis fongoïde traité par les Moutardes à l'Azote ».

Le sujet a reçu deux injections de 12 milligrammes de « méthyl bis ».

Quelques nausées après l'injection.

En 48 heures, chute des globules blancs de 17.000 à 9.000.

Lymphocytes de 38 à 14 %.

Pas de modification des hématies.

Les auteurs soulignent la sensation de « bien-être » du sujet dès le lendemain.

En un mois on voit disparaître les tumeurs. Les placards se désinfiltrent, mais il persiste à la place une hyperpigmentation.

Les adénopathies ont diminué de volume.

Le recul est insuffisant pour parler de guérison.

OBSERVATION VII

F. Foldvari et L. Nekam (Clinique Dermatologique de l'Université Pazmany Peter de Budapest).

« Deux cas de mycosis fongoïde traités par la moutarde azotée ».

1er cas. — Femme de 57 ans, atteinte de mycosis depuis 11 ans; traitée par les rayons X à doses importantes jusqu'à l'apparition de la radio-résistance des lésions et d'une anémie progressive.

Cette malade présente sur le corps et les membres inférieurs des plaques brun rouge, légèrement squameuses, bien limitées, très prurigineuses.

La première série d'injections est faite à la dose de 0 mgr. 033 par kg. de poids que les auteurs ont préféré à la dose habituelle de 0 mgr. 1 par kg.-poids, par suite du chiffre relativement faible des leucocytes (3.800).

Quelques malaises sont observés après les injections. Au niveau des lésions, l'infiltrat semble s'affaisser. Le prurit se calme. Mais bientôt on note une recrudescence des symptômes et une deuxième série d'injections est faite mais à la dose, cette fois, de 0 mgr. 1 par kg.-poids. Les

quatre injections pratiquées ont déjà moins d'influence sur les infiltrations.

Après un repos de 8 semaines, une 3ème série de 4 injections est faite avec un résultat encore plus médiocre.

L'étude histologique pratiquée 3 semaines après la 1ère série, avait cependant montré la disparition avancée de l'infiltration.

« L'épithelium s'était aminci, le dessin papillaire avait disparu et le tissu fibreux du chorion ne contenait que par endroits des éléments cellulaires ». Cette diminution de l'infiltrat ne fut que transitoire.

2ème cas. — Femme de 41 ans, malade depuis 12 ans, présentant sur le corps et les membres inférieurs des placards prurigineux, desquamant légèrement, peu infiltrés, et au niveau de l'aine gauche, une tumeur du volume d'une pomme, dure, indolore. Ces lésions avaient été traitées par de fortes doses de rayons X. Les injections de moutarde azotée sont faites à la dose de 0 mgr. 05 kg. de poids et par injection. Après chaque injection, on note quelques malaises.

Après la première semaine qui suivit cette série de 4 injections, on observe une diminution de volume de la tumeur qui persiste quelque temps. Mais 3 mois après la tumeur a grossie, s'est infiltrée et s'est ulcérée.

Les auteurs concluent à une certaine efficacité de la moutarde azotée dans le mycosis fon-

goïde, soulignent le caractère transitoire des améliorations, en admettant toutefois que les récidives précoces qu'ils ont observées dans ces deux cas sont peut-être dues à la prudence du traitement.

OBSERVATION VIII

A. Touraine, Gole, Pichon et Carreaud (Société Dermatologie et Syphiligraphie, séance du 10 juin 1948).

Les auteurs présentent 6 cas de mycosis fongoïde âgés de 45 à 60 ans. Cinq d'entre eux présentent des tumeurs nombreuses. Un seul voit en quelques semaines ses tumeurs disparaître totalement après une série d'injections de moutarde azotée. Une récidive nécessite une 2ème série d'injections qui n'apporteront qu'une amélioration d'une durée plus courte que la première.

Parmi les autres malades, certains voient régresser quelques-unes de leurs tumeurs, d'autres sont résistants même après plusieurs séries d'injections.

Un des malades, radio-résistant, voit quelques lésions redevenues sensibles aux rayons X.

Un érythème prémycosique reste sans changement. On note en général une disparition du prurit et un certain état d'euphorie.

La plupart des malades ont eu des vomissements après les injections. Quelques-uns ont eu une poussée fébrile. Dans tous les cas on observe une leucopénie.

ANALYSE DES OBSERVATIONS

L'étude des observations que nous venons de présenter fait ressortir l'efficacité de la thérapeutique ypéritée, d'une part sur les signes fonctionnels du mycosis fongoïde et en particulier sur le prurit, d'autre part sur les manifestations cutanées.

Dans tous les cas rapportés, nous avons vu le prurit non seulement diminuer mais disparaître totalement et cela dès la première série d'injections. Résultat remarquable quand on sait le martyre qu'endurent les malades en proie aux démangeaisons les plus féroces se grattant jusqu'à se faire saigner ou bien recroquevillés dans leur lit n'osant bouger de peur d'exacerber le prurit. Résultat remarquable par l'influence heureuse qu'il a sur le psychisme du malade qui se sent véritablement ressuscité dès que s'apaise le prurit. Sensation de bien-être, reprise de l'appétit, du sommeil, entraînant une grosse amélioration de l'état général.

Effet favorable de l'ypérite nitré sur la fièvre également que l'on voit baisser le plus souvent à la suite du traitement.

L'amélioration des lésions cutanées permet une mobilité meilleure des différents segments des membres. La gêne à l'extension disparaît car la peau est devenue plus souple, moins tendue par l'infiltration qui diminue; les nodules s'affaissent, la desquamation est moins intense, il n'y a plus de suintement, l'érythème fait place à une hyperpigmentation.

Les accidents que nous avons pu noter au cours du traitement sont relativement minimes. Les accidents locaux, tels que la douleur dans le trajet veineux n'ont été relevés que chez Mme N... Par contre, les nausées et les vomissements ont été observés chez presque tous nos malades.

Retenons cependant la possibilité d'une intervention du traitement dans l'issue fatale observée chez le malade des auteurs américains Philpolt, Woodburne et Waidriff. Ces auteurs pensent que la dose thérapeutique proposée aurait été trop forte pour ce sujet. Nous nous étendrons plus longuement par la suite sur ce point.

Il faut d'autre part admettre que pour aussi heureux que soient les effets de cette thérapeutique ils ne sont, hélas, que symptomatiques et momentanés.

Dans aucune de nos observations nous ne rapportons un cas de guérison complète. Certes, les auteurs américains ont signalé la disparition des signes histologiques du mycosis par suite du

traitement. Pour nous, nous estimons plus prudent de ne pas hasarder un pronostic trop favorable, car nous n'avons pas encore le recul nécessaire pour juger de l'évolution ultérieure des lésions. Rien n'indique qu'elle soit véritablement influencée par la thérapeutique.

L'étude de notre cas d'érythrodermie prémycosique nous montre qu'à ce stade les résultats de la médication ypéritée sont d'une importance tout au moins égale à celle des rémissions obtenues au stade tumoral. Dans une affection d'allure aussi capricieuse, il est évidemment bien difficile de savoir exactement ce qui revient à une régression spontanée et ce qu'il faut attribuer à un effet thérapeutique.

Al... a remarquablement supporté le traitement; elle n'a jamais présenté de signes généraux marqués, elle a toujours conservé son appetit et son sommeil. Depuis la dernière série d'injections elle n'a pas signalé de poussée évolutive marquée mais l'avenir seul pourra nous apprendre si le stade d'érythrodermie prémycosique ne sera jamais dépassé.

En conclusion, les résultats que nous venons d'envisager méritent de retenir notre attention. Même s'ils ne sont pas toujours tels comme l'écrit Justin Bezançon « qu'ils laissent confondus le malade et son entourage ». D'ores et déjà ils nous autorisent à considérer les dérivés azotés de l'ypérite comme des agents thérapeutiques efficaces du mycosis fongoïde.

ETUDE COMPARATIVE

de l'ypérithothérapie et de la radiothérapie dans le traitement du mycosis fongoïde

---

Nous avons établi l'efficacité thérapeutique des dérivés azotés. Il convient à présent de définir la place qui doit leur être attribuée dans l'ensemble des traitements que l'on a opposés au mycosis fongoïde à ses différents stades.

Nous avons déjà signalé ces médications multiples dont la variété traduit les hésitations des thérapeutes. On ne peut rejeter systématiquement ces méthodes du traitement d'une affection contre laquelle toutes nos ressources mêmes insuffisantes doivent être mises en œuvre pour en arrêter l'évolution. Cependant nous devons reconnaître que dans l'ensemble leurs effets sont par trop inconstants. Aussi ne retiendrons-nous essentiellement comme mesure véritablement efficace que la radiothérapie qui a fait ses preuves et qui a su rallier l'unanimité des auteurs. C'est avec cette dernière méthode que nous voudrions établir la comparaison des dérivés ypérités.

Tout comme ceux-ci la roentgenthérapie n'est qu'une thérapeutique symptomatique. Ses effets sont temporaires et d'une durée qui s'amenuise

au fur et à mesure de la répétition des radiations. Certes, on peut citer l'observation rapportée par A. Lommen, d'Amsterdam, d'un mycosis avec rémission de 22 ans, obtenue par radiothérapie prolongée, mais l'auteur publie ce cas parce qu'il le considère comme « extraordinaire ».

L'efficacité immédiate de la méthode est malgré tout indéniable. Elle atténue le prurit, entraîne la régression des tumeurs et la désinfiltration de la peau, au même titre que le traitement ypérité.

Nous devons cependant reconnaître que dans les jours qui suivent la fin d'une cure par les rayons X on observe chez le malade une sensation de fatigue générale, d'asthénie qui s'oppose de manière assez frappante à la sensation de bien-être, d'euphorie avec regain d'activité que l'on obesrve après le traitement par les dérivés ypérités.

On pourrait considérer comme un autre avantage de cette chimiothérapie sa brièveté. Il suffit le plus souvent de quatre injections intra veineuses par série. Et s'il est préférable d'appliquer le traitement en milieu hospitalier, il ne nécessite du moins pas l'installation nécessaire à la radiothérapie.

D'autre part nous voyons généralement l'efficacité de cette dernière méthode diminuer au fur et à mesure des cures jusqu'au jour où s'établit

malheuseusement la radiorésistence des lésions. Ceci n'est pas un inconvénient que nous voulons exploiter pour discréditer cette thérapeutique. Nous ne pouvons pas dire s'il n'y a pas ou s'il n'aura pas d'ypérito-résistance, la thérapeutique par les dérivés azotés du gaz moutarde est encore d'application trop récente pour que l'on ait pu, sinon l'observer, du moins en publier deux cas. Mais nous voulons à cette occasion souligner alors tout l'intérêt de cette chimiothérapie nouvelle dans tous les cas de radiorésistance.

Les auteuts américains R.-R. Kierland, C.-H. Watkins, C.-C. Schullenberger dans le *Journal of Investigative Dermatology* d'octobre 1947 nous présentent le cas de six malades traités par « Nitrogen Mustard », dont quatre étaient devenus radiorésistants. Même chez ceux-ci on a pu observer après le traitement une amélioration de l'état général et des lésions cutanées.

Henstill et Taylor publient également en 1947 un cas de mycosis fongoïde généralisé résistant aux rayons X et guéri cliniquement en un mois par le « Nitrogen Mustard ».

Ces résultats sont à retenir, ils permettent de reprendre espoir à ceux qui voient leurs lésions devenir petit à petit insensibles aux rayons X.

Radiothérapie, ypéritothérapie sont deux méthodes que nous ne voulons pas opposer dans la thérapeutique du mycosis fongoïde. La radiothérapie est une méthode ancienne qui a fait

ses preuves, malgré les quelques inconvénients qu'elle peut avoir surtout sur l'état général du malade.

L'ypéritothérapie, méthode jeune, constitue encore un vaste terrain de recherches pour les expérimentateurs. Nous avons montré ses avantages, nous ne cachons pas ses inconvénients qui tiennent surtout à l'action élective de l'ypérite sur les tissus de reproduction active tant normaux que pathologiques.

Ainsi pouvons-nous entre autre observer l'atteinte des cellules germinatives que leur potentiel de polifération expose tout particulièrement aux effets destructeurs de l'ypérite. Les tubes séminipares ne renferment plus de spermatozoïdes ils sont réduits à l'assise de Sertoli. C'est pourquoi nous devons poser nettement les indications de cette thérapeutique et la limiter aux affections néoplasiques malignes.

L'action sur la formule leucocytaire mérite également un contrôle très sérieux bien qu'elle tende le plus souvent à la normaliser. Nous avons déjà dit que nous ne possédions aucun moyen d'arrêter la chute des globules blancs, chute souvent très importante et rapide. Il est évident que chez un malade présentant déjà une leucopénie et ceci peut se voir dans le mycosis fongoïde, nous ne pourrons pas appliquer la thérapeutique ypéritée. D'autre part il sera nécessaire après une série d'injections de laisser un

délai assez long avant une nouvelle série de façon à permettre à l'hématopoièse médullaire de reprendre son cours normal : pour les auteurs américains comme Osborne ce délai serait d'au moins huit semaines entre chaque série.

Pour la même raison on observera un écart sensiblement égal entre la fin d'un traitement par les rayons X et le début d'une injection de « méthyl bis ».

Quant au délai entre la fin du traitement par la moutarde azotée et la reprise de la radiothérapie quelques auteurs le fixent à un mois environ.

Des améliorations seront certainement apportées par les travaux en cours qui rendront plus maniables ces nouveaux agents thérapeutiques que représentent les dérivés azotés de l'ypérite. Le choix du dérivé à utiliser est encore à l'étude : le « méthyl bis » a jusqu'à présent donné les meilleurs résultats bien que le dérivé bromé ait une action moins vésicante sur la peau.

Mais la grosse difficulté est l'établissement de la dose efficace nécessaire et suffisante, dose adéquate qui n'atteindrait que les cellules pathologiques.

Rappelons à ce sujet l'observation rapportée par Philpot et ses collaborateurs de ce vieillard de 79 ans atteint de mycosis fongoïde qui au cours du traitement présenta un syndrôme avec fièvre, frissons, toux, rales humides au niveau

du sommet gauche et que les auteurs attribuèrent à une dose trop importante chez ce malade de « Nitrogen Mustard ». Une réaction à peu près identique est signalée par JUSTIN BEZANCON chez une de ses malades. En tout cas il semble qu'il y ait production au niveau du poumon de petits foyers d'œdèmes comme l'on en voit dans l'intoxication ypéritée.

Certes des expériences ont été faites par S. GERIN, A.-M. DELLAVA et D.-I CRANDALL qui ont montré la possibilité de neutraliser les effets toxiques par l'examéthylène détramine. Mais on est encore en droit de se demander si, réduisant l'effet toxique, on ne va pas diminuer l'efficacité thérapeutique.

Les chercheurs ont pour devise qu'il n'est pas nécessaire de réussir pour persévérer. Souhaitons cependant que leurs efforts permettent bientôt l'amélioration de la technique dans cette nouvelle méthode thérapeutique dont nous pouvons espérer des résultats tout aussi comparables, sinon supérieurs, à ceux obtenus par la radiothérapie.

CONCLUSIONS

1° — Le dérivés nitrés de l'ypérite paraissent influencer de façon assez favorable l'évolution des érythrodermies prémycosiques. Il est permis d'espérer qu'ils pourront peut-être en retarder l'évolution vers le stade tumoral.

2° — Leur emploi dans le traitement du mycosis fongoïde ne vient en rien supplanter la radiothérapie. Il est possible que l'association des deux méthodes permette, d'une part de renforcer l'action des rayons X et d'autre part d'éviter ou de retarder l'apparition de la radio-résistance.

3° — Les dérivés azotés de l'ypérite trouvent une indication thérapeutique formelle dans la la radio-résistance des lésions du mysosis fongoïde, mais il convient de ne pas limiter à ce seul cas l'usage de ces agents chimiques dont « par une dérisoire compensation les recherches sur les gaz de combat viennent d'enrichir la thérapeutique ».

Vu : *Le Président*
GADRAT.

Vu : *Le Doyen*
Pour le Doyen : l'Assesseur,
V. BRUSTIER.

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 18 Mars 1950.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

BERENBLUM I., SCHOENTAL R. — « Action of mustard gas on nucleoproténis ».-- (*Nature* 159-727, 1947.

DESAINE, VAN STEENACKER, A. HERVÉ. — « Un cas de mycosis fongoïde traité par les moutardes à l'azote », — *Arch. belges Dermat. Syphil.* Septembre 1948, t. IV, fasc. 3, pp. 228-235.

F. FOLDVARI, L. NEKAM jr. — « 2 cas de mycosis fongoïde traités par la moutarde azotée ». — *Ann. Dermat. Syphil.* — Janvier-Février 1950, t. X, n° 1, pp. 31-34.

GILMAN A., PHILIPPS F. — « The biological actions and therapeutic applications of the β chloroethylamines and sulfides ». — *Sciences* 103, 409, 1946.

JUSTIN BEZANÇON, S. LAMOTTE-BARILLON, CL. POLONOVSKY. -- « Introduction à l'étude des analogues de l'ypérite (substances dites moutardes à l'azote et au soufre) ». — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 47; 22 juin 1948, pp. 1511-1518.

KIERLAND R. R., WATKINS C. H., SCHULLENBERGER C. C. — *Journ. of Investigative Dermatology*, oct. 1947, t. IX, p. 195.

NANTA. — « Mycosis fongoïde ». — *Nouvelle pratique Dermatologique*, 1936, t. V, p. 539 et suivantes.

Osborne E. D., Jordon J. W., Hook, Pschierer. — « Nitrogen mustard in the treatment of mycosis fungoïdes ». -- *Journ. Am. Assoc.* 135-631, 1947.

Pautrier L. M. — « 2 cas de mycosis fongoïde ». — *Presse Médicale*, 1949, n° 1, p. 10.

Philpott O. S., Wodburne A. R., Waldriff. -- — « Nitrogen mustard in the treatment of mycosis fungoïdes ». — *Journ. Am. Assoc.* 135-631, 1947.

Peters A. — « Biochennical research at Oxford upon mustard gas ». — *Nature*, 159-149-1947.

Roux J., Chantala. — « Erythème prémycosique à type d'érythème annulaire centrifuge de Darier ». - *Bull. Soc. Franc. Dermat. Syphil.* 1948, t. 55, n° 5, p. 426.

Touraine A. — « Les moutardes nitrogènes en dermatologie ». -- *Bull. Soc. franç. Dermat. Syphil.* 1948, t. 55, n° 1, p. 21.

Touraine, Gole, Etienne. — « Reticulo histiocytose à type de mycosis fongoïde terminée par leucose aiguë ». — *Bull. Soc. franç. Dermat. Syphil.* 1948, t. 55, n° 5, p. 411.

Touraine, Gole, Pichon, Carreaud. — « Moutardes azotées dans 6 mycosis fongoïdes, 1 maladie de Kaposi, 1 maladie de Hodgkin ». — *Bull. Soc. franç. Dermat. Syphil.* 1948, t. 55, n° 3, p. 225.

Wintrobe M. M., Huguel Ey Ch. M. M., Mc Lenan M. I., de Carvalho. — « Nitrogen mustard as a therapeutic agent for Hodgkins disease, lymphosorcoma and Linkaemia ». — *Annals Int. Med.* 27-529, 1947.

Imp. du Sud-Ouest, 6, rue Sainte-Ursule - Toulouse.